

**DIE HÄMOGLOBINAUSSCHIEDUNG UND DIE BEEINFLUSSUNG
DER NIERENFUNKTION DURCH HÄMOLYSAT-UNTERSUCHUNGEN
AN DER ISOLIERT PERFUNDIERTEN HUNDENIERE BEI 15° C**

SIEGFRIED ERNST MIEDERER

1968 № 224



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Klinik der Universität
Erlangen - Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. C. Hegemann)

Die Hämoglobinausscheidung und die Beeinflussung
der Nierenfunktion durch Hämolyse: Untersuchungen
an der isoliert perfundierten Hundeniere bei 15°C

INAUGURAL - DISSERTATION
ZUR
ERLANGUNG DER DOKTORWÜRDE
DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER
FRIEDRICH-ALEXANDER UNIVERSITÄT
ZU
ERLANGEN-NÜRNBERG

vorgelegt von:
Siegfried Ernst Miederer
aus Berlin

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Meinen Eltern gewidmet



Dekan: Prof.Dr.Wetterer

Referent: Priv.Doiz.Dr.Bunte

Koreferent: Prof.Dr.Hegemann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.Juli 1968

INHALTSVERZEICHNIS

Einleitung:.....	1
Methodik:.....	2
Versuchsanordnung:.....	2
Untersuchungsmethoden:.....	3
Bestimmungsmethoden:.....	6
Fehlerrechnung:.....	6
I. Hämolyseuntersuchungen:.....	7
Einführung:.....	7
Ergebnisse:.....	9
Leerversuche:.....	9
Mit Niere:.....	11
Besprechung der Ergebnisse:.....	12
II. Hämoglobinausscheidung:.....	14
Einführung:.....	14
Ergebnisse:.....	16
Schwellenuntersuchungen:.....	16
Clearance-Untersuchungen:.....	16
Aktive Ausscheidung(Sekretion,Rückresorption).	17
Besprechung der Ergebnisse:.....	19

III. Der Einfluß von Hämolysat auf die

Funktion der Niere:.....21

Einführung:.....21

Ergebnisse:.....23

Abhängigkeit des Nierenwiderstandes von der

Hämolyse:.....23

Abhängigkeit des Urinflusses von der Hämolyse:....26

Abhängigkeit des Konzentrierungsvermögens von

der Hämolyse:.....26

Diskussion:.....28

Zusammenfassung:.....34

Literaturverzeichnis

Danksagungen

Lebenslauf

Neben der extrakorporalen Perfusion, die heute routinemäßig durchgeführt wird, gewinnt die Perfusion isolierter Organe wieder zunehmend an Bedeutung. Wenngleich sich die Schwierigkeiten seit den ersten Versuchen dieser Art durch LOEBELL 1849 und BIDDER 1862 erheblich vermindert haben, kann man nicht sagen, daß alle Probleme zufriedenstellend gelöst sind. Die Beschränkung der Perfusionszeit auf $1\frac{1}{2}$ h bei der extrakorporalen Zirkulation auf Grund zahlreicher Veränderungen der Perfusionsflüssigkeit zeigt das deutlich (4, 12, 14, 38, 41, 54, 55, 71). Früher war die Perfusion isolierter Organe physiologischen Untersuchungen vorbehalten. Heute nimmt ihre Bedeutung mehr und mehr als Konservierungsmethode für zu transplantierende Organe zu (16, 23, 79). Damit wird es nötig, Verfahren zu finden, die die Perfusionszeit ohne Organschädigung verlängern.

Diese Arbeit diente dazu, festzustellen, inwiefern sich eine Verminderung der Nierenfunktion im Verlauf der Perfusion bei 15°C durch Bluttraumatisation erklären läßt, und wie die Niere das dabei freiwerdende Hämoglobin ausscheidet. Die Hämolyserate der Perfusionsmaschine wurde untersucht.

M E T H O D I K

Wir unternahmen unsere Versuche an 29 Hundenieren mit einem Gewicht von 40 bis 110g. Den Bastard-Hunden wurde in Trapanal⁺ (Na-Salz des Äthyl-(-1-methyl-propyl-)malonylthio-Harnstoffes; Dosierung: 40 mg/kg Hundegewicht) Narkose unter Intubation und Lysthenon⁺⁺ (Dosierung: 0,05 ml/kg der 0,2% Lösung) als Relaxans die Niere transperitoneal unter gründlicher Ligierung des perikapsulären Fettgewebes entnommen und sofort mit einer Spülflüssigkeit (Ringer-Lösung: 25% Mannit-Lösung (25,53,92) = 2:1) von 5°C (23) von Blutbestandteilen befreit und abgekühlt. Die mittlere Anoxiezeit bis zu dem Einschalten der Niere in den Perfusionskreislauf betrug 26 min. Dieser Wert wird toleriert (17,70,95,112).

Die Perfusionsmaschine zeigte den in Abb.1 skizzierten Grundaufbau. Der Niveau-Unterschied zwischen Niere und Oxygenator betrug 50 cm. Durch den Umbau der Pumpe auf zwei Schläuche fand sie alternierend für drei weitere

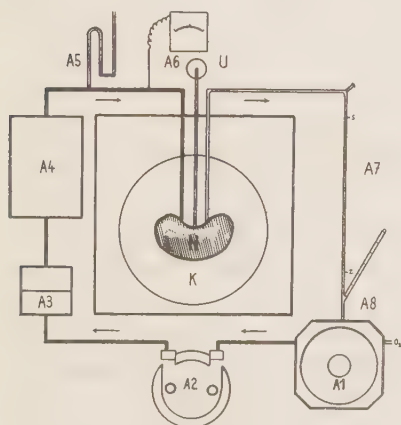


Abb.1: Grundaufbau der Perfusionsmaschine: A1 Bubble Oxygenator, A2 Rollenpumpe, A3 Filter, A4 Heat-Exchanger, A5 Druckmeßinstrument, A6 Thermosonde, N Niere, K Wasserbecken, U Ureter mit Meßzylinder, A7 Bubble-Flowmeter, A8 Thermometer.

Funktionen Verwendung: a) Meßkreislauf für die arterielle Stromstärkenmessung bei nicht okklusiver Pumpe: Dieser

⁺Promonta 2 Hamburg 26

⁺⁺Lentia GMBH 8 München 15

Kreislauf ist von dem Hauptkreislauf getrennt, imitiert aber dessen physikalische Eigenschaften. Die Größen: Druck, Viskosität, Grundfördervolumen von Wasser bei 100 mmHg und Drehzahl der Pumpe, von denen die Förderleistung einer nicht okklusiven Pumpe abhängig ist, werden hinsichtlich des Grundfördervolumens, der Drehzahl und des Druckes genau, hinsichtlich der Viskosität annähernd den Verhältnissen im Hauptkreislauf angepaßt. Dadurch wird es möglich, das Fördervolumen in einem Durchlaufmeßzylinder zu bestimmen und eine Erhöhung der Hämolyse durch ein in den arteriellen Schenkel eingebrachtes Stromstärkemeßinstrument (15,37) zu verhindern.

b) Drainage der Kapselblutung.

c) Perfusion einer zweiten Niere.

Die Niere wurde in einem Plastikbeutel feucht aufbewahrt, der in einem Wasserbad hing, das je nach Bedarf gekühlt oder erwärmt werden konnte und über Thermostaten auf der gewünschten Temperatur gehalten wurde (Beschreibung der Kühlanlage: 48). Die mittlere Versuchsdauer betrug 15h. Die Versuche verliefen unsteril, jedoch unter äußerst sauberen Bedingungen. Die Maschine wurde nach jedem Versuch vollständig abgebaut, mit Haemo-Sol⁺ gereinigt und mit klarem Wasser 10h gespült. Danach erfolgte eine weitere Spülung mit Aq. dest.

Untersuchungen:

1) Zusammensetzung der Perfusionsflüssigkeit: Die Untersuchungen erfolgten in vier Gruppen.

Gruppe Ia: Blutzellen und Plasma: Autologes Vollblut mit Plasmaexpander (Haemaccel⁺⁺: Macrodex^{++±} 2:1) im Verhältnis 1:4 bis 1:17 verdünnt.

Gruppe Ib: Blutzellen oder Hämolysat und Plasma: Zentrifugat oder Hämolysat und autologes Plasma mit Plasmaexpander verdünnt.

Gruppe II: Zellfreie Flüssigkeit: Nur Plasmaexpander oder autologes Plasma mit Plasmaexpander verdünnt.

⁺Merz+Dade AG 3018 Bern ⁺⁺Behringwerke AG Marburg/Lahn
⁺⁺⁺6%; Knoll AG Ludwigshafen/Rhein

Gruppe III:Blutzellen oder Hämolysat ohne Plasma mit Plasmaexpander verdünnt.

Das autologe Hämolysat wurde aus 1/3 Zentrifugat(15 min bei 5000 RPM) und 2/3 Aq.dest. gewonnen und vor der Zugabe mit Kochsalz isoton gemacht(40).Das Blut war heparinisiert(Liquemin⁺).Als günstigste Perfusionsflüssigkeit erwies sich nach unseren Versuchen die der Gruppe III.Die optimale Zusammensetzung(47,48) war:

Grundfüllung:Haemaccel:Macrodex = 2:1,
 14 Vol% der " :25% Mannit-Lösung,
 15 Vol% der " :Blutzentrifugat(15 min bei 3000 RPM)
 0,2Vol% der Gesamtfüllung physiologische Tris-Puffer⁺⁺-Lösung alle 2h unter pH Kontrolle.Bei Reimplantation:
 10 Mega Penicillin.⁺⁺⁺

2)Die Hämolyserate der Perfusionsmaschine:Menschliches Zitratblut unterschiedlichen Konservierungsalters wurde bei 15°C im Kurzschluß durch die Maschine gepumpt.Das Blut war mit Plasmaexpander im Verhältnis 1:4 verdünnt.

3)Die Beeinflussung der Hämolyse durch die Perfusionsflüssigkeit:Die zu vergleichenden Flüssigkeiten wurden gleichzeitig getrennt traumatisiert.Zwei getrennte Kreisläufe:Pumpe-Reservoir-Pumpe waren so aufgebaut,daß ihre mechanische Traumatisation gleich war.Aus der End-Hämoglobin Konzentration konnte nach gleicher Volumenpassagen-Anzahl auf die durch die Perfusionsflüssigkeit bedingte Hämolyse geschlossen werden.

4)Nierenwiderstand:Die Angaben erfolgen in PRU₁₀₀(pressure renal unit;41) = $\frac{\text{mmHg} \times \text{min}}{\text{ml}}$ bezogen auf 100g Niere.

5)Stromstärke:Bei der venösen Messung ist das über die Nierenkapsel abfließende"Blut"nicht enthalten.

6)Nierenschwellen für Hämoglobin(Hb):Die Ermittlung erfolgte planimetrisch.In dem Koordinatensystem(Abb.2) wurde die Hb-Ausscheidung im Urin in mg/min bezogen auf 1ml/min Urinfluß in Abhängigkeit von der Hb-Konzentration der Perfusionsflüssigkeit angetragen.Die Abnahme der Proben erfolgte 1/2 bis 1 stündlich venös und gleichzeitig mit

⁺Deutsche Hoffmann La Roche AG Grenzach/Baden ⁺⁺Merck AG Darmstadt(Trockensubstanz) ⁺⁺⁺Bayer Leverkusen

den Urinproben. Die mittlere Hb-Konzentration der Per-fusionsflüssigkeit ergab sich bei der Hämolyse aus der Hb-Kurve, bei Hämolysat-Gaben aus dem Mittelwert. Die Ver-bindungsgerade(R) der Ausscheidungspunkte $R_1, R_2, \dots, R_n$ schneidet die Abszisse in R_0 . Der Abstand $O-R_0$ gibt den Schwellenwert in mg% an.

7) Hb-Clearance: a) Die glomeruläre Clearance ist durch die Steigung der Ausscheidungsgeraden(R, F, S) in ml/min be-stimmt. b) Die Gesamtclearance ergibt sich aus der Steigung der Verbindungsgeraden O-Punkt Ausscheidungspunkt (Abb. 2).

8) Aktive Hb-Ausscheidung (Sekretion, Rückresorption): Die Ausscheidungsgeraden S, F, R (Abb. 2) sind die Verbindungsge- raden der entsprechenden Ausscheidungspunkte. Bei der

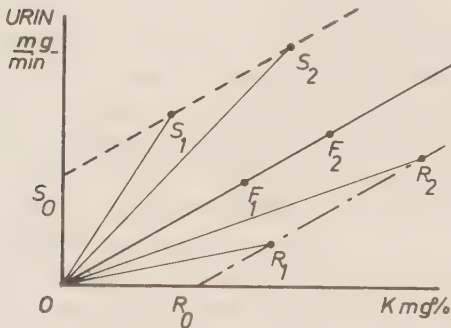


Abb. 2: Das Diagramm zeigt die Abhängig- keit zwischen der im Urin ausgeschiedenen Menge eines Stoffes und seiner Konzentra- tion im Blut bei Filtration (F), Sekre- tion (S) und Rückre- sorption (R).

Sekretion schneidet S die Ordinate, bei der Rückresorption R die Abszisse, bei der reinen Filtration geht F durch den Nullpunkt. Die Steigungen m_s, m_r, m_f ergeben die nur durch Filtration bedingten Clearance-Werte. Da bei der Rückre- sorption immer ein bestimmter Teil der filtrierten Menge in die Blutbahn zurückgeht, nehmen die berechneten Clearance- Werte $mOR_1, mOR_2, \dots, mOR_n$ in einem Bereich ($0 \rightarrow n$ mg%) deutlich zu, bei der Sekretion $mOS_1, mOS_2, \dots, mOS_n$ ab, da zu der filtrier- ten Menge immer ein bestimmter Teil dazu kommt. Es gilt: $mOS_n = m_f = mOR_n$ für $K \rightarrow \infty$; Der angegebene Bereich ist um so kleiner, je geringer die Sekretion bzw. Rückresorption ist. Da Kreatinin (Kr) nur gefiltert wird, muß der Quotient C_{Kr}/C_{Hb} in diesem Bereich bei der Sekretion deutlich an-

steigen, bei der Rückresorption abfallen. Dieser Sachverhalt wurde bis max. 60 mg% Hb untersucht. Zu jeder C_{Hb} wurde die C_{Kr} mitbestimmt.

9) Glomeruläre Filtrationsrate (GFR): Die Bestimmung erfolgte mittels der C_{Kr} , die beim Hund als gesicherte Methode gilt (58). Die Kr-Konzentration der Plasmaexpander von durchschnittlich 1 mg% erwies sich bei der Bestimmung als ausreichend. Geringe Kr-Konzentrationen im Blut ändern die Clearance-Werte nicht (103). Inulin-Clearance-Werte ergaben entsprechende Ergebnisse (48).

10) Konzentrierungsvermögen: Die Bestimmung erfolgte mittels des U/P Kr Quotienten.

11) Urinfluß: Die Angaben erfolgen in ml/min x 100g Niere.

12) Wirksamkeit von Medikamenten: Papaverin⁺: 1 Ampulle = 40 mg, Suprarenin⁺⁺: 1 Ampulle = 1 ml; 1:1000 ;

Bestimmungsmethoden:

Hämoglobin: Verwandt wurde die Methode nach HENNING (44). Hb wird in ammoniakalischem Medium in Pyridin-Ferrohämochromagen überführt. Die Intensität des sich bildenden Farbkomplexes wird photometrisch ausgewertet. Wellenlänge: 550 mμ ; Elko III.

Kreatinin: Verwandt wurde die Chemikalienkombination der Firma Asal zur photometrischen Bestimmung in Serum und Harn nach Folin. Alkalische Pikrinsäurelösung wird durch Kr reduziert (Jaffe'sche Reaktion). Die entstehende Farbdifferenz wird gemessen. Wellenlänge: 530 mμ ; Elko III.

Fehlerrechnung:

Signifikanz Bestimmung:

Die Differenz der Mittelwerte zweier Versuchsreihen ist

$$m_1 - m_2 = \Delta ;$$

Streubreite der Einzelwerte: $\bar{\sigma}$;

Mittlerer Fehler des Mittelwertes: $\bar{\sigma}$;

$$S_d = \sqrt{\bar{\sigma}_1^2 - \bar{\sigma}_2^2} ;$$

Kriterien:	nicht signifikant verschieden:	Δ	<	$2S_d$
	wahrscheinlich "	"	:	$2S_d < \Delta < 3S_d$
	sicher	"	:	$\Delta > 3S_d$

⁺Knoll AG Ludwigshafen ⁺⁺Hoechst Frankfurt-Hoechst

I. HÄMOLYSEUNTERSUCHUNGEN

Bei Anwendung eines künstlichen Kreislaufs wird das Blut durch physikalische und chemische Einflüsse verändert(12,14,27,52,54,55,71,72,96).Im Vordergrund steht die mechanische Zerstörung der Blutzellen.Hierbei tritt der Zellinhalt in das Plasma über.Die Hb-Konzentration im Plasma steigt mit der Hämolyse an.Sie ist deshalb ein Maß für die Bluttraumatisation.Die Stärke dieser Traumatization ist durch die Konstruktionsart der Herz-Lungen-Maschine bedingt(94).Dabei spielen Pumpe und Oxygenator eine übergeordnete Rolle.Vergleichende Arbeiten über Pumpen-und Oxygenatorkonstruktionen sind zahlreich(27,33,45,94,120).Wir verwandten eine Rollenpumpe nach DeBaakey und einen Bubble-Oxygenator(Erlanger Modell).Der Dispersions-Oxygenator schneidet in seiner traumatisierenden Wirkung vergleichsweise ungünstig ab.Er wird aber wegen seines einfachen Aufbaues noch bei Kurzperfusionen angewandt.Die geringste traumatisierende Wirkung hat der Membran-Oxygenator.Die Rollenpumpe findet noch bei den meisten Arbeitsgruppen Anwendung,obwohl Pumpen mit geringerer Hämolyserate entwickelt wurden(13).Die Bluttraumatisation ist bei dieser Pumpenart primär von dem Schlagvolumen und nicht von einer Okklusivstellung abhängig(45).Eigene Untersuchungen ergaben das gleiche Ergebnis:Da eine nicht okklusiv betriebene Pumpe gegenüber einer okklusiv betriebenen ein geringeres Schlagvolumen hat,muß sie mit

höherer Drehzahl arbeiten, um die gleiche Stromstärke zu erzeugen. Dadurch wird die geringe Traumatisierung während des Pumpvorganges durch eine höhere Frequenz desselben aufgehoben.

Alle mit dem Blut in Kontakt stehenden Materialien sollten eine geringe Oberflächenspannung haben, Glas ist deshalb zu silikonisieren(12) oder besser durch Kunststoffe zu ersetzen(28). Die Temperatur beeinflusst die Hämolyse. BÜCHERL(14) fand sie bei $1,5^{\circ}\text{C}$ gegenüber der Zimmertemperatur um 87% und gegenüber 37°C um 149% erhöht. JIJIMA fand unter Anwendung einer Rollenpumpe bei 30°C gegenüber 37°C eine Erhöhung der Hämolyse um 50%. Den Einfluß der Wasserstoffionen-Konzentration beschreibt IBE. Ein Maximum ergibt sich bei pH 6,8. Das Ungerinnbarmachen des Blutes mit Liquemin erwies sich gegenüber Na-Zitrat als günstiger(14).

Wir waren bestrebt, die Hämolyse in unserer Perfusionsmaschine niedrig zu halten. Alle Glassachen wurden durch kapillardepressive Kunststoffe (Plexiglas) ersetzt, die Schlauchlängen kurz gehalten und Kalibersprünge möglichst vermieden. Die niedrige Temperatur war uns aus Stoffwechselgründen vorgegeben.

E r g e b n i s s e

1) Leerversuche:

a) Hämolyse rate der Perfusionsmaschine: Die Stärke der Hämolyse war primär von der Resistenz des Blutes abhängig. Diese nahm mit dem Alter ab. Die Kurven verliefen typisch: Nach einem steilen Anstieg nahm die Hämolyse nur langsam

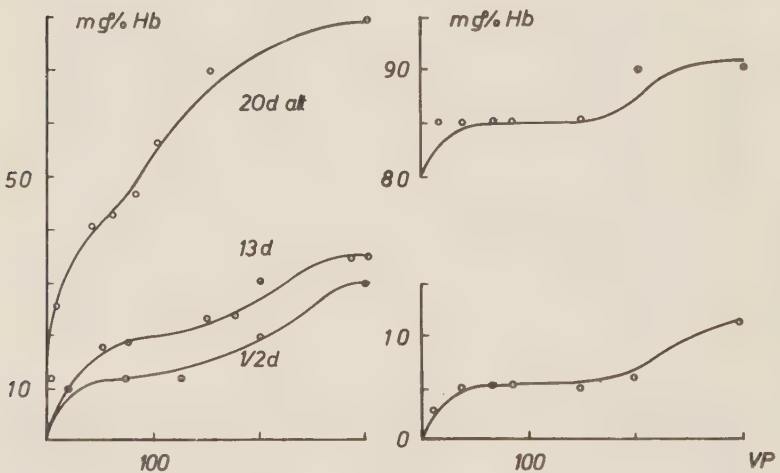


Abb.3(li): Das Diagramm zeigt die mechanische Hämolyse von verdünntem Blut unterschiedlichen Alters in Abhängigkeit von der Zahl der Volumenpassagen (VP). Der Kurvenverlauf ist typisch: Nach einem raschen Anstieg nimmt die Hämolyse nur gering zu. Erst ab einer bestimmten Belastung erfolgt ein weiterer Hämolyseanstieg.

Abb.4(re): Im gleichen Verhältnis verdünntes Blut wurde gleichzeitig getrennt traumatisiert. Dem einen Kreislauf (oben) war zuvor autologes Hämolysat zugegeben worden. Der typische Kurvenverlauf wird durch freies Hämoglobin nicht beeinflusst.

zu. Erst nach einer bestimmten Anzahl von Volumenpassagen (VP) erfolgte wieder ein steiler Hämolysezuwachs (Abb:3).

Zugefügtes Hämolsat hatte auf den Kurvenverlauf keinen Einfluß. Die Abweichungen liegen im Bereich der Meßfehler. (Abb. 4)

b) Verdünnung: Die Eigenblutverdünnungsmethode wird bei der extrakorporalen Perfusion angewandt (22, 72, 105). Wir

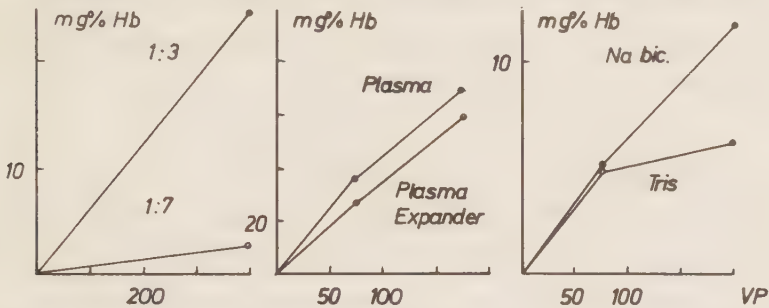


Abb. 5a(li): Mit erhöhter Verdünnung nimmt die Traumatisation der Blutzellen ab. Abb. 5b(Mitte): Ob mit autologem Plasma oder mit Plasmaexpander verdünnt wird, hat keinen Einfluß auf die Hämolyse. Abb. 5c(re): Tris hat als Puffersubstanz gegenüber Na-bic keine vermehrte hämolysierende Wirkung.

nahmen eine Blutverdünnung vor, um die Viskosität des Blutes bei 15°C zu verringern und um die Traumatisation zu vermindern (Abb. 5a). Der Verdünnungsgrad wird durch die Größe des Sauerstofftransportes begrenzt. Wir nahmen als untere Grenze eine Verdünnung von 1:7 (Hämatokrit rund 4) an (47). Die Einflüsse der Verdünnungsflüssigkeiten auf die Hämolyse hat LEUTSCHAFI genau untersucht. Da wir die Hundenieren mit Plasmaexpander und Blutzentrifugat perfundierten, galt noch zu klären, ob das autologe Plasma der Hämolyse entgegenwirkt. Ein derartiges Ergebnis konnte nicht festgestellt werden (Abb. 5b).

c) Puffersubstanzen: Die starke Blutverdünnung und die unphysiologischen pH-Werte der Verdünnungsflüssigkeiten

setzten eine Pufferung voraus(9,72).Wir nahmen aus den bekannten Gründen(57,88,113) THAM bzw.Tris Puffer(Tris-(Hydroxymethyl)amino-methan) als Puffersubstanz.Neben der erwähnten Wasserstoffionen-Konzentration kann auch die chemische Eigenschaft einer Puffersubstanz auf die Hämolyse begünstigend einwirken.Unsere Untersuchung ergab für Tris keine erhöhte Hämolyserate.

2) Die Hämolyse während der Nierenperfusion:

Eine in den Kreislauf eingeschaltete Niere erhöhte die Hämolyse.Im Leerversuch stieg die Konzentration des freien Hb nach den ersten 10VP um durchschnittlich 8mg% an(mittlere Verdünnung; 1:5).Dieser Wert betrug bei den Versuchen mit Niere durchschnittlich 47mg%(mittlere Verdünnung: 1:6).Der typische Verlauf der Hämolysekurve war nicht zu erkennen.Das hämodynamische Verhalten der Niere beeinflusste die Hämolyse:Sie nahm bei erhöhtem Nierenwiderstand stark zu(Abb.10).

B e s p r e c h u n g d e r E r g e b n i s s e

Ursprünglich sollte die Hämolyserate der Maschine bei unterschiedlichen hämodynamischen Bedingungen untersucht werden. Das Bestreben scheiterte an der höchst unterschiedlichen Fragilität der Erythrocyten der einzelnen Blutkonserven und an ihrer Zunahme nach Aufbewahrung. Da ein Leerversuch im Mittel 25h dauerte, war die Gewähr nicht gegeben, daß der für eine Vergleichsuntersuchung aufbewahrte Teil des Blutes noch die anfängliche Fragilität hatte.

Der Verlauf der Hämolysekurve stimmt mit den Beobachtungen KASPAR's(55) überein. Eine lineare Beziehung, wie sie BÜCHERL(14) fand, konnten wir bei genauen Messungen nicht nachweisen. KASPAR erklärt den Verlauf folgendermaßen: Die resistenzschwachen Erythrocyten hämolysieren schnell, die resistenzstärkeren erst nach einer gewissen Maximalbelastung. Bei den Vollblutversuchen KASPAR's stieg darauf die Hb-Konzentration bis zu der vollständigen Hämolyse steil an. Wir stimmen dieser Erklärung zu, da freies Hämolysat auf den Kurvenverlauf keinen Einfluß hat. Wir erreichten aber bei den Versuchen mit verdünntem Blut nach $36h = 340VP$ nur 1% der vollständigen Hämolyse, da die nach dem zweiten Hämolyseanstieg noch verbleibenden Erythrocyten bedeutend stärker verdünnt sind d.h. sie werden weniger traumatisiert. Die Hämolyse steigt nur sehr langsam bis zu ihrem Endwert an.

Nach SCHERMER und nach eigenen Beobachtungen haben Hunderythrocyten gegenüber Menschenerythrocyten eine höhere Fragilität. Möglicherweise läßt sich ein Teil der Hämolyse-

erhöhung bei unseren Nieren-Perfusionsversuchen dadurch erklären, da unsere Leerversuche mit Menschenblut durchgeführt wurden. Der Hauptteil des Zuwachses läßt sich jedoch nur auf eine erhöhte Hämolyse in den Gefäßen der Niere zurückführen.

Die durch die Niere und deren hämodynamisches Verhalten bedingte Hämolyse ist um ein Vielfaches stärker als die durch die Perfusionsmaschine hervorgerufene äußerst geringe Traumatisation. Lediglich eine erhöhte Blutverdünnung hatte auf die Hämolyse einen stärkeren Einfluß als die Niere. Unsere Versuche zeigen deutlich, daß bei einem geringen Nierenwiderstand die Hämolyse gemäßiger verläuft. Es galt einen Weg zu finden, diesen Widerstand über lange Zeit niedrig zu halten.

II. H Ä M O G L O B I N A U S S C H E I D U N G

Die Niere scheidet das Hb ab einer bestimmten Plasmakonzentration aus. Die Durchlässigkeit der Glomeruluskapillaren ist für den Farbstoff auf Grund seines hohen Molekulargewichtes ($M=68\ 000$, Kugelradius $32,5\ \text{\AA}$) gering. Beim Menschen geben LATHAM (67) $1/25$ und McDONALD $1/8$, beim Hund MONKE $1/30$ der Inulin- bzw. Kr-Clearance an.

MONKE 1940 und McDONALD 1951 erklärten die Ausscheidungsschwellen durch vollständige Rückresorption des gefilterten Anteils bis zu einer bestimmten Maximalbelastung. NEWMAN 1932 postulierte für dieses Verhalten eine glomeruläre Schranke, da er Hämosiderin nach Hb-Injektionen nur nach Überschreiten der Schwelle im Tubulusepithel nachweisen konnte. YUILE 1941 kam bei entsprechenden Versuchen mit markierten Fe-Atomen zu einem ähnlichen Ergebnis: Die Schwelle sank mit successiven Hb-Gaben um 65%, der Gehalt an markierten Fe-Atomen war in den Tubuluszellen bei erniedrigter Schwelle erhöht. Eine Lösung des Problems brachten ALLISON und LAURELL 1957. Sie wiesen elektrophoretisch nach, daß die Schwelle durch den Plasmagehalt an Haptoglobin (Hp) gegeben ist. Dieses Glykoprotein, ein α_2 -Globulin, hat eine starke Affinität zu Hb. Drei Arten (Hp1-1,2-1,2-2) sind bekannt, die sich im Molekulargewicht unterscheiden und Hb in unterschiedlichen Mengen binden (50). Die Bindung an Hb erfolgt über die Globingruppe, da sich durch natives Globin die Hb-Bindungskapazität verringert (98). Van ROYEN meint, daß an der Komplexbindung freie Aminogruppen des Hb und freie Carboxylgruppen des Hp beteiligt sind (Peptitbindung).

Die Komplexbildung läßt sich durch elektrisch positive, negative und neutrale polymere Substanzen wie Protamin, Heparin und Algin inhibieren, deshalb muß eine unterstützende Wirkung elektrostatischer Kräfte bei der Bindung angenommen werden(108).

Der Komplex hat ein Molekulargewicht von rund 155 000 und wird durch die Niere selbst bei schweren Schäden nicht ausgeschieden. Der Hp-Gehalt im Plasma beträgt nach ALLISON $130 \pm 26\text{mg\%}$ und nach LAURELL $90\text{mg\%}$. Die Ausscheidungsschwelle für Hb verhält sich entsprechend der Plasmakonzentration an Hp. ALLISON gibt $135\text{mg\%}$, LATHEM $128\text{mg\%}$ und LAURELL $115\text{mg\%}$ an. Die Schwelle sinkt mit successiven Hb-Gaben, da der Plasmagehalt an freiem Hp geringer wird. Der Organismus kann zwischen den Hb-Gaben nur einen kleinen Teil an freiem Hp nachliefern. Erst wenn das ganze Hp mit Hb abgesättigt ist, erscheint das Hb frei im Plasma und wird filtriert. Auch das Hämoexin(Hx), ein β_1 Globulin, ist in der Lage Hb zu binden(32).

Untersuchungen von LATHEM 1958 bezweifeln eine Hb-Rückresorption beim Menschen. VANDERVEIKEN konnte keine Wahrscheinlichkeit für eine Rückresorption beim Hund finden. Unerklärt ist daher die Ablagerung von Hb im Tubulusepithel (39,84,93,125) nach überschwelligem Hb-Gaben. Wir untersuchten die Abhängigkeit der Hb-Schwellen von der Plasmaverdünnung durch Expanderflüssigkeiten, die C_{Hb} und die aktive Hb-Ausscheidung.

von $1\text{ml/min} \times 100\text{g}$ bezogen. Wir untersuchten in dem Bereich zwischen 10 und $200\text{mg\%}$, da sich die C_{Hb} innerhalb dieser Grenzen als annähernd konstant erwies.

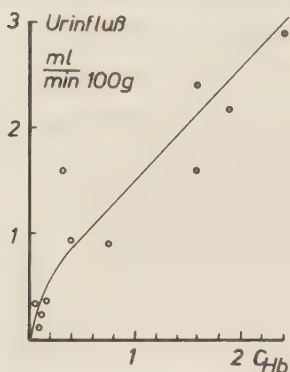


Abb. 7: Das Diagramm zeigt die Abhängigkeit der Hämoglobin-Clearance von der Größe des Urinflusses.

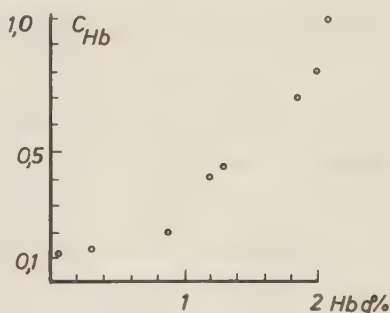


Abb. 8: Das Diagramm zeigt die Abhängigkeit der Hämoglobin-Clearance von der Hämoglobinkonzentration in der Perfusionsflüssigkeit.

Bei Erwärmung nahm die C_{Hb} sicher signifikant ab ($\Delta > 3S_{\Delta}$):

15°C

25°C

37°C

100%

57%

38%

Der mittlere C_{Hb} -Wert bei Normothermie betrug $0,16\text{ml/min}$ für 100g Niere. ($n=9$; max: $0,28$ min: $0,11$).

c) Aktive Hb-Ausscheidung (Sekretion, Rückresorption): Bei

keinem Versuch der Gruppe III konnte eine Schwelle durch Rückresorption festgestellt werden. Bei 7 Versuchen ergab sich ein Schnittpunkt mit der Ordinate. Um dieses Ergebnis zu prüfen, wurde bei 5 Versuchen zu jeder C_{Hb} eine C_{Kr} mitbestimmt und mittels des $C_{\text{Kr}}/C_{\text{Hb}}$ Quotienten der in der Methodik angegebene Sachverhalt untersucht. Aus der Abb. 9 ist ein parabelförmiger Anstieg dieses Quotienten zu sehen. Die Kurve ist bei 37°C erhöht, weil die C_{Hb} vermindert ist. Aus der Verschiebung nach rechts erkennt man

die höhere Aktivität. Der mittlere Sekretionswert war bei 15°C $0,14\text{mg/min} \times 100\text{g}$ (max: $0,47$ min: $0,06$). Dieser Wert nahm bei 37°C zu. Genaue Meßwerte liegen bei dieser Temperatur nicht vor. Bei den Versuchen der Gruppe II ergab

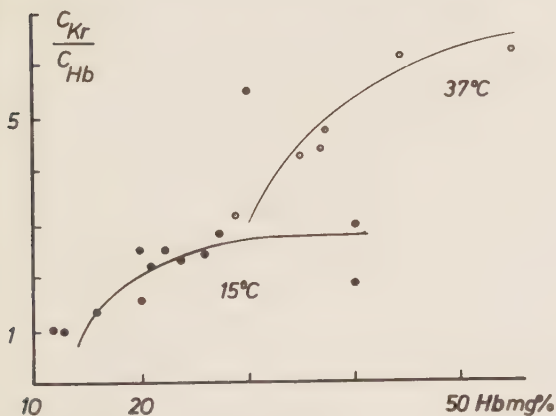


Abb.9: Das Diagramm zeigt die Abhängigkeit des C_{Kr}/C_{Hb} Quotienten von der Hämoglobin-

Konzentration in der Perfusionsflüssigkeit bei 15°C und 37°C . Die aufsteigenden Kurven lassen auf eine Sekretion schließen. Die Kurve bei 37°C ist erhöht, da die C_{Hb} bei dieser Temperatur kleiner ist. Aus der Verschiebung nach rechts erkennt man die größere Aktivität.

sich über längere Zeit (V_g über 12h) eine Hb-Ausscheidung von $0,12\text{mg/min} \times 100\text{g}$ (max: $0,25$ min: $0,02$), obwohl mit der gleichen Methode in der Perfusionsflüssigkeit kein Hb nachzuweisen war. Die Ausscheidung war vom Urinfluß abhängig. Bei einem Versuch der Gruppe Ib, bei dem zu plasmahaltiger Perfusionsflüssigkeit Hämolytat successive zugegeben wurde, beobachteten wir bis zu der deutlichen Schwelle eine konstante Hb-Ausscheidung von $0,07\text{mg/min}$ für 100g Niere, die unabhängig von den unterschwelligen Hb-Gaben war.

B e s p r e c h u n g d e r E r g e b n i s s e

Die Schwellenuntersuchungen bei 15°C ergaben, daß sich der Hb-Hp Komplex bei dieser Temperatur prompt ausbildet und durch die Niere nicht ausgeschieden wird. Wir neigen dazu, den elektrostatischen Bindungskräften größere Bedeutung zuzumessen. Bezieht man die Schwellenwerte auf unverdünntes Plasma, so erhält man eine Hb-Schwelle von $139 \pm 50\text{mg\%}$. Dieser Wert stimmt mit denen der Literatur überein: Hund: LICHTY $110\text{mg\%}$, MONKE $100\text{mg\%}$; Mensch: ALLISON $130 \pm 26\text{mg\%}$, GILLIGAN $135\text{mg\%}$, LATHEM $128 \pm 25\text{mg\%}$, LAURELL $115\text{mg\%}$, McDONALD $126\text{mg\%}$.

Bei der Beurteilung der C_{Hb} muß betont werden, daß sich die von uns untersuchten Nieren in einem Schockzustand befanden. Das deutlichste Zeichen hierfür war eine Verminderung der GFR um 97% bei 15°C und bei 37°C . Dagegen nahm die C_{Hb} bei 15°C nur um 10%, bei 37°C um 68% ab (Normwert der C_{Hb} beim Hund bei 37°C : $0,51 \text{ ml/min}$ für eine Niere; Mittelwert: LATHEM(66), MONKE). Die C_{Hb} war mit $1/3$ der C_{Kr} bei 15°C und $1/8$ der C_{Kr} bei 37°C deutlich höher als der von MONKE ermittelte Wert von $1/30$ der C_{Kr} bei 37°C . Die relative Erhöhung der C_{Hb} gegenüber der C_{Kr} bei verminderter GFR ist in der Literatur bekannt. LAMBERT(63) und LATHEM(66) berichten, daß nach Arterienol-Gaben die C_{Kr} prozentual stärker abfiel als die C_{Hb} . LATHEM nahm an, daß eine verlangsamte Strömungsgeschwindigkeit in den Glomeruluskapillaren die Hb-Diffusion erleichtert. McDONALD diskutiert als Ursache für die relativ hohe C_{Hb} ($1/8$ der C_{Kr}) bei seinen Versuchen eine Verminderung der GFR durch hohe

Hb-Gaben(Plasmaspiegel:1-1,5g% Hb).Bisher konnte für dieses Verhalten keine Erklärung gefunden werden.Unsere Ergebnisse tragen nur insofern dazu bei,als eine Permeabilitätsänderung für Hb an sich(hier durch Temperaturänderung)möglich erscheint.Inwiefern die von uns beobachtete Hb-Sekretion eine Rolle spielt,ist unklar.Die Abhängigkeit der C_{Hb} vom Urinfluß war bei niedrigen Werten nicht so deutlich.Zu einem ähnlichen Kurvenverlauf(Abb.7) kam auch STEINHAUSEN bei der Bestimmung der C_{In} an Ratten und Katzen.

Der mittlere Sekretionswert bei 15°C erscheint uns als zu gering,um hierüber eine feste Aussage zu machen.Er stimmt mit dem mittleren Wert der Versuchsgruppe II überein.Die gleiche Beobachtung konnten wir bei einer Niere der Versuchsgruppe Ib anstellen.Wir nehmen an,daß das ausgeschiedene Hb schon vor den Versuchen in der Zelle war.Inwiefern die Hb-Ablagerung in den Tubuluszellen nach Schwellenüberschreitung durch eine Sekretion und die Abhängigkeit dieser Sekretion von dem Urinfluß und der Temperatur zu erklären ist,muß genauer untersucht werden.Es sei auf die Beobachtung hingewiesen,daß 30min nach Hb-Gabe die Lepehne positiven Granula basal zahlreicher sind,als zum Lumen hin(39).Betont sei auch noch, daß der Sekretionsmechanismus der Niere an sich weitgehend unklar ist(111).

Unsere Ergebnisse lassen mit der angewandten Methode weder bei 15°C noch bei 37°C eine Rückresorption erkennen.

III. DER EINFLUSS VON HÄMOLYSAT AUF DIE FUNKTION DER NIERE

Die zahlreichen experimentellen und klinischen Arbeiten über dieses Thema hat ZOLLINGER in seiner Monographie "Anurie bei Chromoproteinurie" bis 1952 zusammengefaßt. Zu der Pathogenese der Hämolyсениere seien die bis heute diskutierten drei Theorien aus diesem Werk, sowie die Stellungnahme des Verfassers erwähnt:

- 1) Die Verstopfungstheorie: Die Nierenläsion und die Anurie sollen durch eine Verstopfung der Sammelrohre durch Hb-Zylinder hervorgerufen werden. Diese Theorie ist nicht mehr vertretbar, da zwischen der Zylinderzahl und der Urinproduktion oft ein Mißverhältnis auftritt (39, 97). Dagegen steht als neuere Arbeit die von GOLDBERG 1962.
- 2) Die Theorie der Durchblutungs-drosselung: Bei der Entwicklung der Hämolyсениere kann auf eine Herabsetzung der Gesamtdurchblutung der Niere geschlossen werden. Die Aussagen von ZOLLINGER und neuerer Autoren (46, 97, 113) sprechen für eine Vasokonstriktion.
- 3) Die Gifttheorie: Eine reine Giftwirkung ist unwahrscheinlich.

Dazu kommt eine neue Theorie von HARDAWAY 1959 (42, 43), der das Nierenversagen auf die Verstopfung der Kapillaren durch intravasculare Koagulation bei Hämolyse zurückführt.

Allen Theorien ist gemeinsam, daß nie ein Nierenversagen durch Gaben von Hämolysat oder durch hohe Hämolyse allein weder beim Menschen noch beim Hund beobachtet wurde (7, 18, 21, 39, 42, 43, 51, 56, 75, 78, 86, 97, 127).

Eine Schädigung trat nur auf, wenn gleichzeitig ein Schock vorhanden war, dessen Ursache sehr unterschiedlich sein konnte (MALUF: Dehydratationsschock, Histaminschock; HARDAWAY: Operationsschock, Entblutungsschock usw. siehe auch ZOLLINGER). Jedoch berichten einige Autoren (11, 66, 85) von einer deutlichen, aber reversiblen Abnahme der Durchblutung, des Urinflusses und der GFR nach Hämolysat-Gaben ohne Schock.

Da die von uns untersuchten Nieren nach der Isolation und nach der Anoxie als geschockt anzusehen sind, wir aber bestrebt waren, ihre Funktion an der Perfusionsmaschine trotz der unvermeidlichen Hämolyse so lange wie möglich zu erhalten, war es für uns eine Hauptaufgabe, die Abhängigkeit der Nierenfunktion von der Höhe der Hämolyse zu untersuchen.

E r g e b n i s s e

1) Abhängigkeit des Nierenwiderstandes von der Hämolyse:

Gruppe Ia (8 Versuche): Bei allen Versuchen konnte nach einer bestimmten Zeit ein Anstieg des Nierenwiderstandes beobachtet werden, der bei drei Perfusionen zum Versuchsabbruch

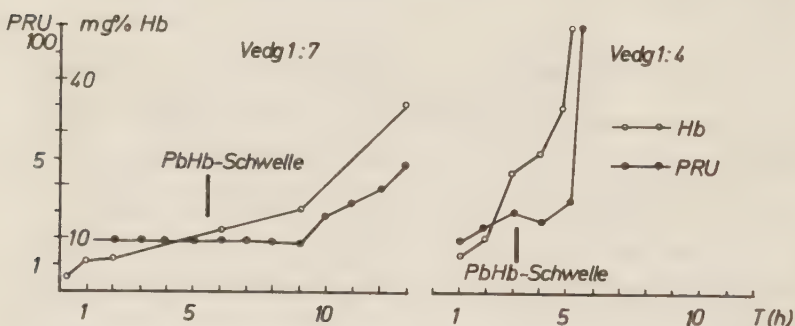


Abb.10: Das Diagramm zeigt den Nierenwiderstand und die Hämolyse in Abhängigkeit von der Perfusionszeit bei den Versuchen mit verdünntem Vollblut. Die Hämolyse nimmt bei erhöhtem Nierenwiderstand zu. Eine starke Widerstandszunahme ist nur nach Überschreiten der plasma bound hemoglobin (PbHb)-Schwelle feststellbar und tritt bei höherer Verdünnung später auf.

zwang. Der Zeitraum T bis zum Anstieg des Widerstandes und die Steilheit des Anstieges zeigten eine Abhängigkeit von der Verdünnung des Vollblutes, der Hämolyserate und der plasma bound hemoglobin (PbHb)-Schwelle. Bei erhöhter Hämolyserate verkürzte sich T (Abb.10). Die Hb-Konzentration betrug zu Anfang der Widerstandserhöhung $32 \pm 12 \text{ mg\%}$. Bei allen Versuchen wurde die PbHb-Schwelle zuvor überschritten.

Gruppe II (3 Versuche): Über eine mittlere Perfusionsdauer von 10h war keine generelle Erhöhung des Widerstandes

feststellbar. Lediglich bei der Perfusion einer Kadaver-
niere, die 18h im Kühlschrank lag und gegenüber den anderen
Nieren einen erhöhten Anfangswiderstand zeigte, stieg er
nach 8h an. Die Ursache hierfür war, wie aus der Gewichts-
zunahme um 30% und aus der histologischen Untersuchung
zu ersehen war, eine ödematöse Verschwellung des Inter-
stitiums. Die mittlere Widerstandszunahme betrug bei diesen
Versuchen nach 10h gegenüber dem Anfangswert 6%.

Gruppe Ib (9 Versuche): Gab man zu einer hämolysathaltigen
Perfusionsflüssigkeit autologes Blutplasma, oder zu einer

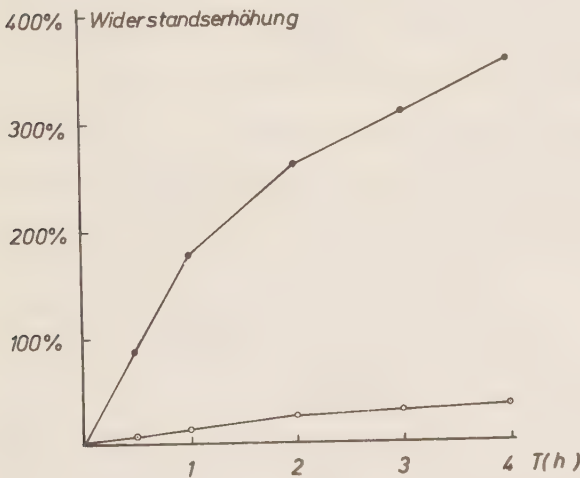


Abb. 11: Das Dia-
gramm zeigt
die prozen-
tuale Zunahme
des Nieren-
widerstandes
in Abhängig-

keit von der Perfusionszeit bei den Versuchen mit hämolysat-
haltiger Perfusionsflüssigkeit. ●-●-● mit Plasma; o-o-o ohne
Plasma

blutplasmahaltigen Perfusionsflüssigkeit Hämolysat, so stieg
der Nierenwiderstand stark an. Abb. 11 zeigt den mittleren
Widerstandsanstieg aus 9 Versuchen in % des Ausgangswertes

ausgedrückt. Den schwächsten Anstieg zeigte nach 3h V_{24} : Der PRU_{100} stieg von 1,0 auf 2,7. Den stärksten Anstieg zeigte nach 3h V_{23} : Der PRU_{100} stieg von 0,5 auf 3,3. Zwischen der Größe des Widerstandsanstieges, der Plasmakonzentration und Hämolyratmenge war kein Zusammenhang feststellbar. Die Nieren reagierten höchst unterschiedlich.

Gruppe III (6 Versuche): Den Nieren wurde bei reiner Plasmaexpander-Perfusion autologes Hämolyrat zugegeben. Bei zwei Versuchen zeigte sich trotz einer Hb-Konzentration von 400mg% kein Anstieg des Widerstandes. Abb. 11 zeigt den mittleren Widerstandsanstieg aus 6 Versuchen ausgedrückt in % des Ausgangswertes. Den stärksten Anstieg zeigte in 3h V_{13} : Der PRU_{100} stieg von 0,74 auf 1,57.

Durch dieses Ergebnis angeregt, nahmen wir als Perfusionsflüssigkeit Plasmaexpander und Blutzentrifugat (Gruppe III).

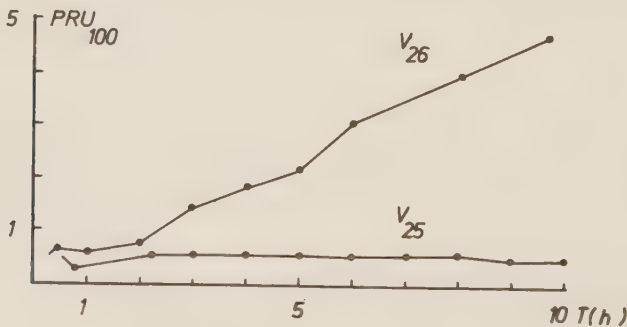


Abb. 12: Das Diagramm zeigt den Verlauf des Nierenwiderstandes in Abhängigkeit von der Perfusionszeit bei einem Versuch mit verdünntem Vollblut (●-●-● ansteigend) und bei einem Versuch mit verdünntem Blutzentrifugat (o-o-o ausgeglichen).

Ein schockartiger Widerstandsanstieg, wie er bei der Gruppe Ia beobachtet wurde, trat bei diesen Versuchen nicht auf. Da aber der Anfangswiderstand der Nieren bei unseren letzten Versuchen geringer war als bei den ersten (Gruppe Ia), perfundierten wir, um andere Faktoren auszuschalten (verbesserte Operationstechnik, Maschinenänderung usw.), eine weitere Niere mit verdünntem Vollblut. Die Abb. 12 zeigt den PRU_{100} -Verlauf dieser Niere im Vergleich zu einer mit Plasmaexpander und Blutzentrifugat perfundierten Niere. Ein ständiger Widerstandsanstieg ist feststellbar.

2) Abhängigkeit des Urinflusses von der Hämolyse:

Gruppe Ia, Ib: Bei konstanter Drehzahl der nicht okklusiven Pumpe stiegen mit Zunahme des renalen Widerstandes durch Hämolyse bzw. Hämolysat-Gaben (plasmahaltige Perfusionsflüssigkeit!) der Urinfluß und der Perfusionsdruck bei gleichzeitiger Abnahme der Durchblutung an. Überstieg der Widerstand einen PRU_{100} Wert von 4 bis 9, so nahm der Urinfluß trotz weiterer Erhöhung der Hämolyse und des Perfusionsdruckes wieder ab. Die Nieren wurden oligurisch bis anurisch (Abb. 13a).

Gruppe III: Bei den Versuchen ohne autologes Blutplasma zeigte der Urinfluß keine Abhängigkeit von der Hämolyse bzw. von der Menge des zugegebenen Hämolysates (Abb. 13b). Bei allen Versuchen verhielt sich die GFR wie der Urinfluß (siehe auch Abb. 14).

3) Abhängigkeit des Konzentrationsvermögens von der Hämolyse:

Gruppe Ia, Ib: Mit der Zunahme des Urinflusses und somit der

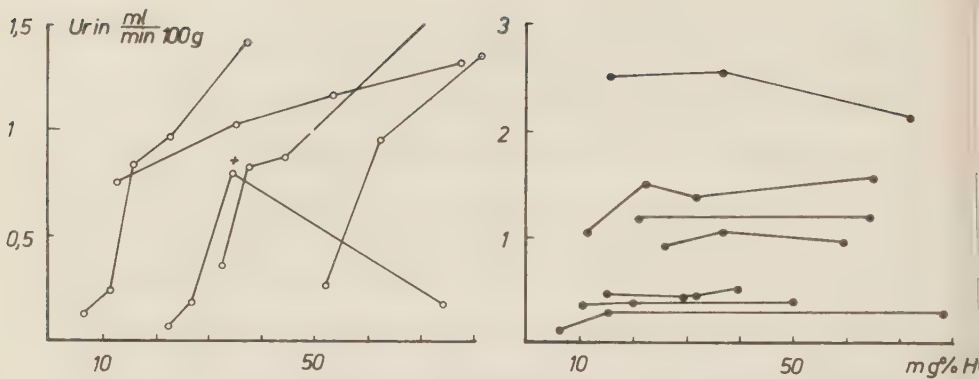


Abb. 13a(li): Das Diagramm zeigt die Abhängigkeit des Urinflusses von der Hämoglobin-Konzentration in der Perfusionsflüssigkeit bei den Versuchen mit Hämolytat und Plasma. Der Urinfluß nimmt mit Erhöhung des Nierenwiderstandes und somit des Perfusionsdruckes bei Hämolyse zu. Bei hohem Nierenwiderstand (+ PRU₁₀₀ ab 4-9) nimmt der Urinfluß jedoch wieder ab.

Abb. 13b(re): Bei den Versuchen ohne Plasma hat die Hämoglobin-Konzentration auf den Urinfluß keinen Einfluß. Der renale Widerstand nimmt nicht zu.

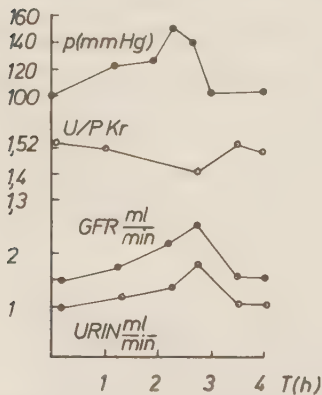


Abb. 14: Das Diagramm zeigt, daß mit Erhöhung des Perfusionsdruckes bei einem Versuch mit Hämolytat und Plasma die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und der Urinfluß zunehmen, das U/P Kreatinin-Verhältnis und somit das Konzentrationsvermögen der Niere aber abnehmen.

GFR nahm das Konzentrationsvermögen ausgedrückt als U/P Kreatinin Verhältnis ab. Das Diagramm des V_{24} (Abb. 14) zeigt diesen Zusammenhang.

Gruppe III: Eine Abhängigkeit konnte nicht ermittelt werden.

D i s k u s s i o n

Bevor die durch Hämolyse bedingten Nierenfunktionsänderungen besprochen werden, müssen wir auf Änderungen eingehen, die durch Operation, Anoxiezeit und Hypothermie-perfusion an sich bedingt sind. Als deutlichste Abweichung fielen uns die verminderte Durchblutung (RBF) im physiologischen Druckbereich, die geringe GFR und das reduzierte Konzentrationsvermögen auf (siehe Tabelle):

	<u>Normwert</u>	15°C	<u>Meßwert</u>	<u>% des Normwertes</u>
RBF	: 280 ml/min ~ 100g [†]	110 ml/min	100g;	40%
GFR	: 40 "	^{††} 1,3	" ;	3%
U/P Kr:	80	^{†††} 1,5	;	2%

[†]Mittelwert aus den Arbeiten: 10, 36, 57, 61, 62, 65, 66, 70, 78, 89, 102, 107, 119; ^{††}: 5, 8, 36, 65, 66, 70, 76, 78, 87, 101, 102, 103, 107, 119; ^{†††}: 87, 119;

Bei 37°C nahm lediglich das U/P Kr-Verhältnis deutlich zu.

Die Abnahme der Nierendurchblutung während bzw. nach Operationen im Nierengebiet, Isolation, Hämorrhagie, Anoxie, Hypothermie, anaphylaktischen Schock und Nor-Adrenalin-Gaben ist in der Literatur bekannt (1, 30, 57, 61, 70, 78, 82, 89, 102, 103, 107) und wird allgemein als Vasokonstriktion des gesamten Gefäßbettes gedeutet, da gleichzeitig die GFR abnimmt. Diese Nieren sind zu einer Autoregulation nicht mehr befähigt (57, 118). Ein deutliches Zeichen dafür ist die Abhängigkeit des Urinflusses von der GFR, wie wir sie bei unseren Versuchen feststellen konnten (HUSEMANN; eigene Er-

gebnisse). Nach KRAMER, THURAU und DEETJEN kommt es unter dieser Vasokonstriktion zu einer Verschiebung des Durchblutungsverhältnisses $\frac{\text{Rinde}}{\text{Mark}}$ zu Gunsten des Marks, der osmotische Gradient wird abgebaut und damit die Rückresorption von Wasser gehemmt. Deutliches Zeichen ist der Abfall des U/P Kr-Verhältnisses auf 20% des Ausgangswertes. Unter Mannitol, das die GFR nicht ändert (53), aber die Autoregulation aufhebt und neben der osmotischen Diurese die Markdurchblutung fördert (115), erreichte THURAU in situ bei Normothermie U/P Kr-Werte von 2,3. Damit wird gezeigt, daß das verminderte Konzentrierungsvermögen der unterkühlten Nieren wahrscheinlich nicht primär auf Hypothermie und ADH-Mangel zurückzuführen ist (wir erreichten bei 37°C maximal ein U/P Kr von 2,8; Tonephin wirkte bei 37°C kaum: HUSEMANN), sondern auf eine schockbedingte Veränderung der Nierenhamodynamik. Mit verbesserter GFR steigt der U/P Kr-Wert wieder an (61).

Mit der GFR sinkt der O_2 -Verbrauch der Niere, da die Narkosekresorption, die am meisten Sauerstoff verbraucht, durch das geringe tubuläre Na-Angebot eingeschränkt ist (20). Eine schockbedingte hypoxische Schädigung ist daher nach KRAMER unwahrscheinlich. In diesem Zustand ist auch die O_2 -Sättigung des Venenblutes mit 80% im Normbereich (61). Das Schockverhalten ist als Schutzmechanismus aufzufassen: Der Arbeitsumsatz wird stark eingeschränkt. Die von HOTZ untersuchten Nieren hatten bei 37°C gegenüber dem Normwert (59) einen verminderten O_2 -Verbrauch. Wir dürfen annehmen, daß die Hypothermie primär den Erhaltungsumsatz reduziert.

Der starke Abfall der GFR gegenüber der Durchblutungsverminderung läßt sich möglicherweise durch arterio - venöse Shunts erklären, wie sie von TRUETA, EISEMANN, MURPHY postuliert und von ALLEN beschrieben wurden. Die erhöhte Markdurchblutung kann das nicht erklären, da sie nur 1,1% der Gesamtdurchblutung ausmacht (59).

Der durch obige Umstände bedingte Nierenwiderstand ließ sich bei den Versuchen der Gruppen Ia, Ib erhöhen. Auffallend war, daß der Urinfluß und die GFR bei konstanter Pumpendrehzahl innerhalb eines bestimmten PRU_{100} Bereiches ebenfalls zunahm. Das läßt auf eine Erhöhung des effektiven Filtrationsdruckes durch Zunahme des Widerstandes im postglomerulären Gefäßbett schließen. Uns erscheint aus drei Gründen eine Vasokonstriktion als wahrscheinlich:

a) Die untersuchten Nieren reagierten bei 15°C und bei 37°C auf Suprarenin-gaben (mittlere Konzentration: 0,5 Vol%). Der Widerstand ließ sich bei 15°C prompt signifikant um 55% steigern ($n = 4$, $\Delta > 3S_{\Delta}$). Dieses Ergebnis steht mit HANSSON nicht in Einklang. Dabei nahm der Urinfluß und die GFR zu, was wiederum auf eine postglomeruläre Vasokonstriktion schließen läßt. Diese Nor-Adrenalin-Wirkung unterscheidet sich wesentlich von den in vivo gewonnenen Ergebnissen: Die GFR nimmt immer (63, 65, 66, 124), der Urinfluß nur nach starken Dosen ab (65, 124). Die verminderte GFR wird ähnlich wie nach Hämolytat-Gaben in vivo auf eine Vasokonstriktion besonders der afferenten Arteriolen zurückgeführt. Wir nehmen an, daß die unterschiedliche Wirkung auf eine schockbedingte maximale Vasokonstriktion der afferenten Arteriolen

beruht. Nur die postglomerulären Gefäße sind noch zu einer Vasokonstriktion befähigt.

b) Bei einem Versuch der Gruppe Ib ließ sich bei 37°C die Widerstandszunahme durch Papaverin rückgängig machen (mittlere Konzentration: 20 mg%). Das gelang bei 15°C nicht, da Papaverin mit Plasma als auch mit Hämolysat einen Niederschlag bildet, der die Niere bei dieser Temperatur verstopft. Diese Nieren zeigten bei der histologischen Untersuchung in zahlreichen Gefäßquerschnitten der Nierenrinde fein-krümeliges im H.E.-Präparat blauviolett Material, das die Gefäßlichtungen z.T. völlig verlegte. Papaverin wirkte in Hypothermie nach Suprareninabgaben nur bei reiner Plasmaexpander-Perfusion.

c) Eine Widerstandserhöhung durch Verstopfung kann ausgeschlossen werden, da wir bei den Versuchen der Gruppe III selbst bei hohen Hb-Plasmakonzentrationen (2 g%) ähnliches nicht beobachteten.

Der plötzliche Abfall des Urinflusses unter steiler Widerstandszunahme bei drei Versuchen der Gruppe Ia ist unklar. Wir beobachteten das vollkommene Versagen nur noch bei den durch einen Papaverin-Plasma Niederschlag verstopften Nieren. Auffallend war dabei die starke Zunahme der Kapselblutung.

Bei den Versuchen der Gruppe III wurde diese Widerstandserhöhung nicht festgestellt. Der Urinfluß nahm nicht zu.

Die Ursache der renalen Widerstandszunahme bei Hämolyse ist in der Literatur unklar. Wie auch unsere Ergebnisse zeigen, kommt es bei der Perfusion mit zellfreier Flüssig-

keit(Plasma,Plasmaexpander)nicht dazu(23,46,79).Zellstroma hat keine entsprechende Wirkung(4,80).Jede Vollblut enthaltende Perfusionsflüssigkeit steigert den Widerstand bei extrakorporaler Zirkulation langsam(46,79).Thrombocytenhaltiges Plasma hat den gleichen Effekt.HOLLENBERG schließt aus seinen Versuchen an der isolierten Hundeniere daraus, daß die ursächliche Substanz Serotonin oder Histamin ist. Die Untersuchungen von FRICK kommen zu einem entsprechenden Ergebnis.Dem widerspricht die Tatsache,daß gereinigtes Hb die gleiche Wirkung wie Hämolysat hat(29,39,80).

Unsere Versuche zeigen,daß sich die bei 15°C und bei 37°C zur Vasokonstriktion führende Substanz aus dem Hämolysat und dem Plasma bildet.Keines der obigen Ergebnisse spricht gegen diese Möglichkeit.Inwiefern die PbHb-Schwelle einen Einfluß auf diese Beobachtung hat,kann nicht gesagt werden. Bei den Versuchen mit verdünntem Vollblut stieg der Widerstand erst nach Überschreiten der PbHb-Schwelle an.Ob sich die bei der Hämolyse entstehende Komponente des wirksamen Stoffes bis zu der Absättigung an Hp bindet,ist unbekannt und bedarf näherer Untersuchungen.

Jede andauernde,renal bedingte Widerstandserhöhung im Perfusionskreislauf beeinträchtigt die Nierenfunktion.Bei gleichbleibendem Perfusionsdruck sinkt die Durchblutung ab. Die O_2 -Versorgung wird schlechter.Um eine gleichbleibende Durchblutung aufrechtzuerhalten,muß der Perfusionsdruck unphysiologisch gesteigert werden.Die Nieren werden ödematös,die Kapselblutung nimmt zu.Daraus resultiert wiederum eine Verminderung der effektiven Durchblutung,Die an diesen Nieren von HOTZ durchgeführten Stoffwechselunter-

suchungen zeigen dabei einen Anstieg des anaeroben Stoffwechsels. Es wäre denkbar, daß die durch efferente Vasokonstriktion erhöhte GFR zu einem Anstieg des Arbeitsumsatzes führt und bei der verminderten postglomerulären Durchblutung eine Hypoxie der Tubuluszellen bedingt. Dafür gibt es jedoch keine Beweise.

Wir erwarten von einer Perfusionsflüssigkeit, die nur Plasmaexpander und Zentrifugat enthält, eine bessere Erhaltung der Nierenfunktion: Durch die Erythrocyten wird eine gute O_2 -Versorgung gewährleistet. Das Weglassen von Plasma verringert die Viskosität der Perfusionsflüssigkeit, die Hämolyse führt zu keiner weiteren Vasokonstriktion und das Hb wird ohne Schwelle ausgeschieden.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Die Arbeit wurde im Rahmen des Nieren-Transplantationsprogrammes der Chirurgischen Universitätsklinik Erlangen durchgeführt. Eines der Probleme hierbei ist die Konservierung des zu transplantierenden Organs. Unsere Aufgabe war es, zu untersuchen, inwiefern sich eine Verminderung der Funktion der isolierten Hundeniere im Verlauf der Perfusion bei 15°C durch Bluttraumatisation erklären läßt, und wie die Niere das dabei freiwerdende Hämoglobin ausscheidet. Die Größe der durch die Perfusionsmaschine bedingten Traumatisation wurde untersucht. Wir kamen im einzelnen zu folgenden Ergebnissen:

- 1) Die durch die Niere und deren hämodynamisches Verhalten bedingte Hämolyse ist stärker, als die durch die Perfusionsmaschine hervorgerufene geringe Traumatisation. Bei kleinem Nierenwiderstand verläuft die Hämolyse gemäßiger.
- 2) Die Nierenschwellen für Hämoglobin sind der Plasmaverdünnung durch Plasmaexpander umgekehrt proportional. Auf unverdünntes Plasma bezogen, ergab sich eine Hämoglobin-Schwelle von $139 \pm 50 \text{ mg\%}$.
- 3) Bei der Perfusion mittels einer haptoglobinfreien Flüssigkeit ergab sich bei den Hämoglobin-Clearance Untersuchungen eine geringe Sekretion von $0,14 \text{ mg/min} \times 100 \text{ g Niere}$. Dieser Wert war bei 37°C erhöht. Eine Rückresorption konnte

nicht festgestellt werden.

4) Bei der schockbedingten Vasokonstriktion fiel die Kreatinin-Clearance stärker ab, als die Hämoglobin-Clearance. Die Hämoglobin-Clearance war bei 37°C um 62% geringer als bei 15°C . Der mittlere Wert der Hämoglobin-Clearance betrug $0,45 \text{ ml/min} \times 100\text{g}$.

5) Eine durch Hämolyse bedingte zusätzliche Vasokonstriktion und damit eine Verschlechterung der Nierenfunktion fand nur bei Anwesenheit von Blutplasma und nur nach Überschreiten der plasma-bound-hemoglobin-Schwelle statt.

6) Die unter 5) genannte Vasokonstriktion scheint hauptsächlich die efferenten Arteriolen zu betreffen.

Die Ergebnisse wurden eingehend besprochen und soweit wie möglich mit den in der Literatur bekannten Ergebnissen verglichen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1 Albrecht KF.:Hämodynamik der Niere bei extrakorporaler Perfusion in Normo-und Hypothermie um 10°C.Bruns Beitr Klin Chir 206:123(1963)
- 2 Allen A.C.:THE KIDNEY:Medical and surgical diseases II.ed Grune&Stratham New York(1962)
- 3 Allison A.C.;Rees W.:The binding of hemoglobin by plasma proteins(haptoglobins).Brit.Med J 2:1137(1957)
- 4 Bernstein E.F.,Castaneda A.R.,Blackshear P.L.,Vargo R.L.: Prolonged mechanical circulatory support:Analysis of certain physical and physiologic considerations.Surgery 57:103(1965)
- 5 Bickford R.G.,Winton F.R.:The influence of temperature on the isolated kidney of the dog. J Physiol 89:198(1937)
- 6 Bidder E.:Beiträge zur Lehre von der Funktion der Niere. Inaugural Dissertation,Dorpat(1862)
- 7 Bindslev A.:Hemolysis in dog blood:Intravascular hemolysis and hypocapnia. J Thorac Cardiovasc Surg 45:754(1963)
- 8 Blake W.D.:Relative roles of glomerular filtration and tubular reabsorption in denervation diuresis.Amer J Physiol 202:777(1962)
- 9 Boerema I. et al.:Life without blood. J Cardiovasc Surg 1:133 (1960)
- 10 Bounous G.,Shumacker H.B.,King H.:Studies on renal blood flow. Ann Surg 151:47(1960)
- 11 Brandt J.L.,Frank N.R.,Lichtman H.C.:The effect of hemoglobin solutions on renal function in man. Blood 6:1152 (1951)
- 12 Bücherl E.S.:In vitro Untersuchungen zur Frage der Blutveränderung bei Verwendung einer künstlichen Lunge nach dem Gasdispersionsprinzip.Thoraxchirurgie 5:63(1958)
- 13 -:Welche Kriterien bestimmen den Wert einer Herz-Lungen-Maschine. Thoraxchirurgie 7:101(1959)
- 14 -:Der Einfluß physikalischer und chemischer Faktoren auf den Hämolysegrad menschlichen Blutes bei Gasdispersion! Thoraxchirurgie 7:327(1959)
- 15 Cardell A.R.,Spencer H.P.:Electromagnetic blood flow measurement in extracorporeal circuits:Its application to cardiopulmonary bypass. Ann Surg 151:71(1960)
- 16 Cleveland R.J. et al.:Preservation of cadaver kidney of renal homotransplantation in man. Surg Gynecol Obstet 119: 931(1964)
- 17 Cockett A.T.K.:The kidney and regional hypothermia.Surgery 50:905(1961)
- 18 Davidson R.J.L.:Exertional hemoglobinuria: A report on three cases with studies on the hemolytic mechanism. J Clin Path 17:536(1964)

- 19 Deetjen P.:Intrarenale Hämodynamik im hämorrhagischen Schock. Aus: Sarre Akutes Nierenversagen Thieme(1961)
- 20 - ,Kramer K.:Die Abhängigkeit des O₂-Verbrauches der Niere von der Na-Rückresorption. Pflüger Arch Ges Physiol 273:636(1961)
- 21 Doberneck R.C.,Reiser M.P.,Yunis E.:Acute renal failure after hemolytic transfusion reaction.Surg Gynec Obstet 119:1069(1964)
- 22 Domingos J. et al:Hemodilution in extracorporeal circulation using plasma and dextran(macrodex)as diluents.J Cardiovasc surg 4:36(1963)
- 23 Dottori O.,Ekestrom S.,Hansson L.O.:Local cooling of the kidney using perfusion technique.Acta Chir Scand 124:80(1962)
- 24 Eisemann B.,Spencer F.C.:Effect of hypothermia on flow characteristics of blood.Surgery 52:532(1962)
- 25 Etheredge E.,Levilin H.,Kazuo Nakamura,Glenn W.:Effect of mannitol on renal function.Ann Surg 161:53(1965)
- 26 Fairley N.H.:The fate of extracorporeal circulating hemoglobin.Brit Med J 2:213(1940)
- 27 Ferbers E.W.,Kirklin J.W.:Studies of hemolysis with a plastic sheet bubble oxygenator.J Thorac Cardiovasc Surg 36:23(1958)
- 28 Fleisch A.,Frei F.C.:De la nocivité de quelques matériaux employés dans la construction des organes artificiels et de leur nettoyage par des enzymes protéolytiques.Vox Sanguinis 6:489(1961)
- 29 Flink E.R.:Blood transfusion studies:Renal damage produced by injections of hemoglobin solutions into dogs.J Lab Clin Med 32:223(1947)
- 30 Polkow B.,Langston J.:The interrelationship of some factors influencing renal blood flow autoregulation.Acta Physiol Scand 61:165(1964)
- 31 Frick M.H.,Virkkula L.,Paasonen M.K.:5-Hydroxytryptamine and antidiuresis after operation.Surgery 50:447(1961)
- 32 Gerlach U.,Losse H.,Schmidt C.G.:Beitrag zur Erkennung intravasculärer Hämolyse als Ursache für das akute Nierenversagen. Klin Wschr 39:195(1961)
- 33 Gertz K-H.,Hoffmeister H-E.,Kreuzer H.:Beschreibung und Prüfung eines Schwammoxxygenators.Thoraxchirurgie 8:111(1960)
- 34 Gessler U.:Experimentelle Untersuchungen zur Entstehung der akuten Anurie. Aus: Sarre Akutes Nierenversagen Thieme(1961)
- 35 Gilligan D.R.,Altschulte M.D.,Katersky E.M.:Studies of hemoglobinemia and hemoglobinuria produced in man by intravenous injection of hemoglobin solutions.J Clin Invest 20:177(1941)
- 36 Goldberg M.:Studies of the acute renal effect of hemolyzed red blood cells in dogs including estimations of renal blood flow with krypton⁸⁵. J Clin Invest 41:2112(1962)
- 37 Griesser G.,Passon V.:Zur Messung des Minuten-Stromvolumens im extrakorporalen Kreislauf.Thoraxchirurgie 7:325(1959)

- 38 Gross G.,Holemans R.:Fragen der Blutgerinnung bei extra-
korporalem Kreislauf mit der Herz-Lungen-Maschine.Klin
Wschr 39:165(1961)
- 39 Haase H.,Rother K.,Uebel U.:Handbuch der experimentellen
Pharmakologie XVI/4 Springer (1965)
- 40 Hamilton P.B.,Fair L.E.:Preparation of hemoglobin-
solutions for intravenous infusion.J Exp Med 86:455(1947)
- 41 Hansson G.:The influence of thrombocyte aggregation on
renal circulation.Acta Chir Scand Suppl 345(1964)
- 42 Hardaway R.M. et al:Influence of trauma and hemolysis on
hemorrhagic shock in dogs.J Trauma 4:621(1964)
- 43 - ,McKay D.:Changes in the dog kidney produced by
incompatible blood transfusions.A.M.A.Arch Surg(Chicago)
78:565(1959)
- 44 Henning N.:Klinische Laboratoriumsdiagnostik Urban-
Schwarzenberg :125 (1960)
- 45 Hodges P.C.,Cordizo R.,Thevenet A.,Lillehei W.:Comparison
of relative merits of occlusive and nonocclusive pumps
for open heart surgery.J Thorac Cardiovasc Surg 36:470(1958)
- 46 Hollenberg M.,Pruett R.,Thal A.:Vasoactive substances
liberated by prolonged bubble oxygenation.J Thorac Cardiovasc
Surg 45:403(1963)
- 47 Hotz J.:Persönliche Mitteilungen Inaugural Dissertation
Erlangen (1968)
- 48 Husemann B.:Persönliche Mitteilungen Inaugural
Dissertation Erlangen (1967)
- 49 Ibe E.C.,Wardlaw A.C.:Observations on pH and hemolytic
complement. Immunology 7:586(1964)
- 50 Javid J.:The effect of haptoglobin polymere size on hemo-
globin binding capacity.Vox Sanguinis 10:320(1965)
- 51 Jenkins G.C.,Ind J.E.,Kazautzis G.,Owen R.:Arsine
poisoning:Massive hemolysis with minimal impairment of
renal function.Brit Med J 5453:78(1965)
- 52 Jijima K.,Salerno R.A.:Factors influencing hemolysis in
model perfusion system.Ann Surg 161:148(1965)
- 53 Kahn D.R.,Cerny J.C.,Lee R.W.S.,Sloan H.:The effect of
dextran and mannitol on renal function during open heart
surgery.Surgery 57:676(1965)
- 54 Kaspar F.,Gillert K-E.,Grünert R.D.:Untersuchungen über
Blutveränderungen nach Hypothermie und extrakorporalem
Kreislauf.Thoraxchirurgie 12:475(1964-65)
- 55 - :Untersuchungen über Serumlipidveränderungen und Auf-
treten von freien Fettsäuren beim extrakorporalen
Kreislauf Thoraxchirurgie 12:481 (1964-65)
- 56 Kaufmann W.:Pathophysiologie und Klinik des hämolytischen
Bluttransfusionszwischenfalles. Bibl Haemat 20:22(1964)
- 57 Kirchheim H.:Die Wirkung von Tris(Hydroxymethyl)amino-
methan(THAM) auf die Nierendurchblutung im hämorrhagischen
Schock. Pflüger Arch Ges Physiol 286:323(1965)
- 58 Kramer K.:Fortschritte der normalen Physiologie der Niere.
Klin Wschr 37:109(1959)
- 59 - ,Thurau K.,Deetjen P.:Hämodynamik des Nierenmarks.
Pflüger Arch Ges Physiol 270:251(1959-60)

- 60 Kramer K.:Diskussionsbeitrag Aus: Sarre Akutes Nieren-
versagen :38 Thieme(1961)
- 61 - ,Deetjen P.:Hämorrhagischer Schock und akutes Nieren-
versagen(Versuche am narkotisierten Hund). Aus: Sarre
Akutes Nierenversagen Thieme(1961)
- 62 Ladefoged J.et al:Renal blood flow measured with xenon
133 wash out technique and with electromagnetic flow-
meters. Pflüger Arch Ges Physiol 284:195(1965)
- 63 Lambert P.P.,Grégoire F.,de Brancourt C.H.:Hémodynamique
glomérulaire et excrétion de l'Hémoglobine. Arch Int
Physiol 60:506(1952)
- 64 - ,Grégoire F.:Hémodynamique glomérulaire et excrétion
de l'Hémoglobine. Arch Int Physiol 63:7(1955)
- 65 Langston J.R.:et al:Changes in renal function resulting
from norepinephrine infusion. Amer J Physiol 202:893
(1962)
- 66 Latham W.,Benjamin A.D.:Urinary hemoglobin excretion and
renal circulatory dynamics:A study of the effect of
l-norepinephrine in the dog. J Clin Invest 36:89(1957)
- 67 - ,:The renal excretion of hemoglobin:Regulatory
mechanism and the differential excretion of free and
protein-bound hemoglobin. J Clin Invest 38:652(1959)
- 68 - ,Worley W.E.:The distribution of extracorporeal
hemoglobin in circulating plasma. J Clin Invest 38:474
(1959)
- 69 Laurell C.B.,Nyman M.:Studies on the serum haptoglobin
level in hemoglobinuria and its influence on renal ex-
cretion of hemoglobin. Blood 12/6:493 (1957)
- 70 Leary F.J.,Utz D.C.,Wakim K.G.:Effects of continuous
and intermittent renal ischemia on renal function.
Surg Gynec Obstet 116:311(1963)
- 71 Lee W.H.,Krumhaar D.,Fonkalsrud E.W.,Schjeide O.A.,
Maloney J.V.:Denaturation of plasma proteins as a
cause of morbidity and death after intracardiac operations.
Surgery 50:29(1961)
- 72 Leutschaft R.,Gall F.,Flesch R.,Ulmer H.:Hämolyseprobleme
und Hämostase bei extrakorporaler Perfusion nach der
Eigenblutverdünnungsmethode. Langenbeck Arch Klin Chir
308:635(1964)
- 73 Lichty A.J.,Havill W.H.,Whipple G.H.:I:Renal thresholds
for hemoglobin in dogs. J Exp Med 55:603(1932)
- 74 Loebell C.E.:De conditionibus quibus secretiones in
glandulis perficiuntur. Inaugural Dissertation Marburg
(1849)
- 75 Iosse H.,Strobel W.:Konservative Therapie des akuten
Nierenversagens Aus: Sarre Akutes Nierenversagen Thieme
(1961)
- 76 Lupu et al:Blood flow to transplanted kidneys. J Urol 96:
12(1966)
- 77 Madnagg C.,Szabo J.:Untersuchungen zur Pathogenese des
hämolytischen Schocks. Bibl Haemat 20:97(1964)
- 78 Maluf N.S.R.:Factors inducing renal shut down from lysed
erythrocytes:An experimental study. Ann Surg 130:49(1949)

- 79 Manax W.G.:Organ perfusion before transplantation,with
particular reference to the kidney. *Surgery* 57:528(1965)
- 80 Mason J.B.,Mann F.C.:The effect of hemoglobin on volume
of the kidney. *Amer J Physiol* 98:181(1931)
- 81 McDonald R.K.,Miller J.H.,Roach E.B.:Human glomerular
permeability and tubular recovery values for hemoglobin.
J Clin Invest 30:1041(1951)
- 82 Miles B.E.,Venton M.G.,DeWardener M.E.:Observation on the
mechanism of circulatory autoregulation in the perfused
dog's kidney. *J Physiol* 123:147(1954)
- 83 Miller,Christensen,Evans:Anatomy of the dog W.B.Saunders
Company 1964
- 84 Miller F.,Palade G.E.:Elektronenmikroskopische und histo-
chemische Untersuchungen an den Lyosomen der Niere. *Verh*
Deutsch Ges Path 47:346(1963)
- 85 Miller J.H.,McDonald R.:The effect of hemoglobin on renal
function in the human. *J Clin Invest* 30:1033(1951)
- 86 Mohr H-J.:Die Bedeutung der körpereigenen Farbstoffe bei
akutem Nierenversagen. *Aus:Sarre Akutes Nierenversagen*
Thieme (1961)
- 87 Monke J.V.,Yuile C.L.:The renal clearance of hemoglobin
in the dog. *J Exp Med* 72:149(1940)
- 88 Moore D.,Bernhard W.E.:Efficacy of 2-amino-2-hydroxymethyl-
1,3-propanediol(Tris-buffer) in management of metabolic
lacticacidosis accompanying prolonged hypothermic perfusions.
Surgery 52:905(1962)
- 89 Moyer J.H.,Morris G.,DeRaakey M.E.:Hypothermia: I:Effect
on renal hemodynamics and on excretion of water and
electrolytes in dog and man. *Ann Surg* 145:26(1957)
- 90 - ,et al:Renal failure: I:The effect of complete renal
artery occlusion for variable periods of time as compared
to exposure to sub filtration arterial pressures below
30 mmHg for similar periods. *Ann Surg* 145:41(1957)
- 91 Murphy G.P.,Gagnon J.A.,Ewald R.A.:Renal and systemic
hemodynamics effects of dibenzyliline in normotension and
hemorrhagic hypotension. *Surgery* 57:856(1965)
- 92 Nasowsky E.E.,Kaufmann J.J.:The protective action of
mannitol in renal artery occlusion. *J Urol* 89:295(1963)
- 93 Newman W.V.,Whipple G.H.:IV:Hemoglobin injections and
conservation of pigment by kidney,liver and spleen.
J Exp Med 55:37(1932)
- 94 Overbeck W.:Künstliche Oxygenatoren im Experiment und in
der klinischen Anwendung. *Ergebn Chir Orthop* 45:234(1963)
- 95 Paquet K.J.:Zur Methodik und Hämodynamik der extrakorporalen
Perfusion und zur Leistung der Niere. *Bruns Beitr Klin*
Chir 211:359(1965)
- 96 Po-shing Lü:Studies on hemolysis in extracorporeal cir-
culation. *J Formosa Med Ass* 63:197(1963)
- 97 Reubi F.:Nierenkrankheiten Huber Verlag Bern-Stuttgart
(1960)
- 98 Royen Van A.H.:Het haptoglobine,een bijdrage tot de kennis
der a-globuline.Inaugural Dissertation Delft(1950),Zitat
nach Schumacher
- 99 Sachs D. et al:Chemical and hypothermic innibition of intra-
vascular sludging in E.C.C. *Ann Surg* 160:183(1964)

- 100 Sarre H., Rother K.: Akutes Nierenversagen Compositum in Referaten Thieme(1961)
- 101 Segar W.E., Riley P.A., Barila T.G.: Urinary composition during hypothermia. *Amer J Physiol* 185:528(1956)
- 102 Senning A., Andres J., Bornstein P., Norberg B., Andersen M.N.: Renal function during extracorporeal circulation at high and low flow rates. *Ann Surg* 151:63(1960)
- 103 Shannon J.A., Winton F.R.: The renal excretion of inulin and creatinine by the anaesthetized dog and the pump-lung kidney preparation. *J Physiol* 98:97(1940)
- 104 Shen S.C., Castle W.B., Fleming E.M.: Experimental and clinical observations on increased mechanical fragility of erythrocytes. *Science* 100:387(1944)
- 105 Schaudig A.: Zur Frage des extrakorporalen Kreislaufs mit Blutverdünnung. *Langenbeck Arch Klin Chir* 308:631(1964)
- 106 Schermer S.: Die Blutmorphologie der Laboratoriumstiere. J. Ambrosius Barth :85 Leipzig(1958)
- 107 Schröder E., Ochwaldt B., Bethge H.: Herstellung und Funktion eines isolierten Nierenpräparates vom Hund. *Pflüger Arch Ges Physiol* 286:189(1965)
- 108 Schumacher G., Schlumberger H.D.: Eigenschaften, Bestimmung und klinische Bedeutung von Haptoglobin. *Klin Wschr* 40:67(1962)
- 109 Steinhausen M., Loreth M., Olson S.: Messungen des tubulären Harnstromes, seine Beziehung zum Blutdruck und zur Inulin Clearance. *Pflüger Arch Ges Physiol* 286:118(1965)
- 110 Terblanche J. et al.: Renal function during and immediately after profound hypothermia. *Surgery* 50:869(1961)
- 111 Thoenes W.: Transportwege in den Harnkanälchen der Säugerniere. Sekretion und Exkretion Springer(1965)
- 112 Thorn W.: Oxydative Phosphorylierung, Kohlenhydratgehalt, PAH-Clearance in der Niere nach Ischämie und in der Erholung. Aus: Sarre Akutes Nierenversagen Thieme(1961)
- 113 Thölen H., Massini M.-A.: Therapie der akuten Niereninsuffizienz nach Bluttransfusionszwischenfällen. *Bibl Haemat* 20:55(1964)
- 114 Thureau K., Kramer K.: Weitere Untersuchungen zur myogenen Natur der Autoregulation des Nierenkreislaufes. *Pflüger Arch Ges Physiol* 269:77(1959)
- 115 - , Henne G.: Die transmurale Druckdifferenz der Widerstandsgefäße als Parameter der Widerstandsregulation in der Niere. *Pflüger Arch Ges Physiol* 279:156(1964)
- 116 - , Deetjen P., Kramer K.: Hämodynamik des Nierenmarks II. *Pflüger Arch Ges Physiol* 270:270(1960)
- 117 - , Deetjen P., Ranke J.: Tubulusdruck und Harnausscheidung der Ratteniere im hämorrhagischen Schock. Aus: Sarre Akutes Nierenversagen Thieme(1961)
- 118 - , Wober E.: Zur Lokalisation der autoregulativen Widerstandsänderung in der Niere. *Pflüger Arch Ges Physiol* 274:553(1961-1962)
- 119 - , Deetjen P.: Die Diurese bei arterieller Drucksteigerung. *Pflüger Arch Ges Physiol* 274:567(1962)
- 120 Trede M.: Entwicklungsrichtung des extrakorporalen Kreislaufs. *Langenbeck Arch Klin Chir* 308:624(1964)

- 121 Trueta J. et al:Studies of the renal circulation.
Blackwell Scientific Publications Oxford(1947)
- 122 Vahlensieck W.,Wülfing D.,Koch W.:Probleme der Nieren-
transplantation. Bruns Beitr Klin Chir 208:32(1964)
- 123 Vanderveiken F.,Gueritte G.,Myttenaere M.,Lambert P.P.:
Effets de la liason hémoglobine - haptoglobine sur l'
excrétion,de l'hémoglobine. J Urol Nephrol 64:137(1958)
- 124 Worthen D.M.,Anderson O.N.,Hinshaw L.B.:Response of
isolated perfused dog kidney to epinephrine. Amer J
Physiol 202:97(1962)
- 125 Yuile C. et al:The tubular factor in the renal hemoglobin
excretion. J Exp Med 74:197(1941)
- 126 Zollinger H.U.:Anurie bei Chromoproteinurie Thieme(1952)
- 127 - ,Pathogenetisches Spektrum des akuten Nierenversagens.
Aus:Sarre Akutes Nierenversagen Thieme (1961)

Herrn Prof.Dr.G. H e g e m a n n danke ich für
die Erlaubnis, die Untersuchungen an der Chirurgischen
Universitätsklinik durchführen zu dürfen.

Herrn O.A.Priv.Doiz.Dr.H. B ü n t e (Chirurgische
Universitätsklinik) danke ich für die Beratung bei
der Themastellung und für seine Unterstützung bei der
Durchführung der Arbeit.

Herrn Dr.H. B r e i n i n g (Pathologisches Institut)
gebührt mein Dank für die Beurteilung der Histologischen
Präparate.

Dem Personal der Tierexperimentellen Abteilung, sowie
der Medizinisch-Technischen Assistentin Frl.B. K o b e r
sei an dieser Stelle für die freundliche Unterstützung
gedankt.

L e b e n s l a u f

Am 28.3.1942 wurde ich, Siegfried Ernst M i e d e r e r als drittes Kind des Ingenieurs Johann M i e d e r e r und seiner Ehefrau Elisabeth geb. D u b b e r k e in Berlin geboren. In den Jahren von 1948 bis 1953 besuchte ich die Grundschule in Berlin und Erlangen, wo ich 1953 in die Ohm-Oberrealschule übertrat und diese im Juli 1962 absolvierte.

Im Winter 1962 begann ich in Erlangen mit dem Studium der Medizin, legte dort im Juli 1963 den naturwissenschaftlichen Teil der ärztlichen Vorprüfung und im Februar 1965 die ärztliche Vorprüfung ab. Im Juli 1968 beendete ich das Studium mit der ärztlichen Prüfung.

